

再生,可导致肝中静脉的移位成角。有学者为了使肝中静脉的位置良好,就需要获得足够长度的肝中静脉。在受体肝上游离出一段长 2.5 cm 左右的肝中、左静脉干,但对于肝癌病人,还有可能导致肿瘤细胞播散之虞。有学者先将供肝肝右静脉与肝中静脉成形为一个开口,然后再与受体下腔静脉的右前壁吻合。

**3.2.3 右半肝移植 MHV 重建的技术改进** 为了防止在移植后早期静脉淤血,主要的肝中静脉属支(直径超过 5 mm)均保留并在受体内重建或运用受体的表浅股静脉(superficial femoral vein, SFV)重建。运用受体 SFV 重建肝中静脉是一种很好的选择<sup>[13]</sup>。Kornberg 等<sup>[14]</sup>运用 SFV 成功重建右叶活体肝移植物的 MHV 属支取得了很好的效果,移植后 6 个月移植植物功能和灌注均非常好。Taniai 等<sup>[15]</sup>通过运用大隐静脉(great saphenous vein)吻合和段 MHV 属支获得满意效果。也有人认为右下肝静脉或右中肝静脉、副肝静脉较大(> 5 mm)均应保留,植入时与受体 IVC 吻合,这样可减轻因失去肝中静脉导致的右前叶淤血状态。

### 参 考 文 献

- 1 Cheng YF, Huang TL, Chen CL, et al. Variations of the left and middle hepatic veins: application in living related hepatic transplantation. *J Clin Ultrasound*, 1996, 24: 11-16.
- 2 刘 静,李忠华,王兴海,等. 右叶部分肝移植肝静脉的临床应用解剖. *中国临床解剖学杂志*, 2004, 22(3): 234-236.
- 3 Chan SC, Lo CM, Liu CL, et al. Tailoring donor hepatectomy per segment 4 venous drainage in right lobe live donor liver transplantation. *Liver Transpl*, 2004, 10: 755-762.
- 4 Erbay N, Raptopoulos V, Pomfret EA, et al. Living donor liver transplantation in adults: vascular variants important in surgical planning for donors and recipients. *AJR Am J Roentgenol*, 2003, 181: 109-114.
- 5 Sugawara Y, Makuuchi M, Takayama T, et al. Safe donor hepatectomy for living related liver transplantation. *Liver Transpl*, 2002, 8(1): 58.
- 6 Fan ST, Lo CM, Liu CL, et al. Safety and necessity of including the middle hepatic vein in the right lobe graft in adult-to-adult live donor liver transplantation. *Ann Surg*, 2003, 238: 137-148.
- 7 Scatton O, Belghiti J, Dondero F, et al. Harvesting the middle hepatic vein with a right hepatectomy does not increase the risk for the donor. *Liver Transpl*, 2004, 10: 71-76.
- 8 Sano K, Makuuchi M, Miki K, et al. Evaluation of hepatic venous congestion: proposed indication criteria for hepatic vein reconstruction. *Ann Surg*, 2002, 236: 241-247.
- 9 Lee SG, Park KM, Hwang S, et al. Modified right liver graft from a living donor to prevent congestion. *Transplantation*, 2002, 74: 54-59.
- 10 Lee SG, Park KM, Hwang S, et al. Modified right liver graft from a living donor to prevent congestion. *Transplantation*, 2002, 74(1): 54.
- 11 Lo CM, Fan ST, Liu CL, et al. Extending the limit on the size of adult recipient in living donor liver transplantation using extended right lobe graft. *Transplantation*, 1997, 27: 1524.
- 12 Suh KS, Yi NJ, Kwon CH, et al. Modified extended right hepatectomy: focus on technical aspect. *Transplantation*, 2004, 78(2): 117.
- 13 Sato K, Sekiguchi S, Fukumori T, et al. The usefulness of MHV reconstruction with superficial femoral vein in right-lobe living donor liver transplantation. *Transplantation*, 2004, 78(2): 368.
- 14 Kornberg A, Heyne J, Schotte U, et al. Hepatic venous outflow reconstruction in right lobe living-donor liver graft using recipient's superficial femoral vein. *Am J Transpl*, 2003, 3(11): 1444-1447.
- 15 Taniai N, Tajiri T, Akimaru K, et al. Middle hepatic vein reconstruction of graft for a patient with intrahepatic portosystemic shunt. *Hepatogastroenterology*, 2004, 51: 589-591.

(收稿日期:2005-01-09)

## 综述 ·

### 化疗药缓释制剂局部治疗肝癌的研究进展

周剑寅<sup>1</sup>,王效民<sup>1</sup>,张其清<sup>2</sup>

**【摘要】** 本文综述了近年来应用抗癌药缓释剂对肝癌局部化疗的实验室及临床研究进展;并借鉴了其他实体肿瘤的研究成果,提出植入式缓释剂置入肝癌局部行间质化疗的新型给药途径。

**【关键词】** 迟效制剂;局部;化疗;肝肿瘤

肝癌是世界上 10 种最常见的恶性肿瘤之一,每年至少有 40 万新发病人;也是人类最致命的恶性肿瘤之一,死亡指数达 0.94。目前肝癌的治疗仍以手术为首选的治疗方案,但总的手术切除率仅有 20%~30%,多数患者在确诊时因肿瘤大小、部位、肝功能水平、全身状况等原因而失去手术机会。因此,规范化综合治疗成为肝癌临床研究的首要问题。化疗则是其中最重要、最普遍的一环。但传统化疗的疗效受到以下几方面因素的限制:(1)静脉给药的抗肿瘤药物难以在肿瘤内部达到有效浓度;(2)静脉给药引起全身不良反应限制了给药的剂量;(3)一般抗癌药物的半衰期较短,使得它难以在肿瘤内部维持一较稳定的有效浓度。肿瘤局部给予化疗药缓释制剂恰好能克服以上困难及不足,既达到有效治疗又能显著减少全身毒副作用。各国医学工作者为增加抗肿瘤药效果一直在以下两个方面进行着不懈的努力:(1)研究抗肿瘤机制,研制出新型的抗肿瘤药物;(2)改变现有化疗药物的剂型和药代动力学特性,使之以最适宜的方式作用于肿瘤组织<sup>[1]</sup>。对实体肿瘤而言,后者显得尤为重要<sup>[2]</sup>。本文综述了近年来应用抗癌药缓释剂进行局部化疗的实验室及临床研究进展,主要针对肝癌。

## 1 抗肝癌药物及其缓释剂基质或载体的选择

### 1.1 治疗肝癌的常用化疗药物

(1) 细胞周期特异性药物: 抗代谢药,5-氟尿嘧啶(5-FU)及其衍生物; 铂衍生物,顺铂(CDDP)及其衍生物。

(2) 非细胞周期特异性药物: 抗生素类,阿霉素(ADM)、丝裂霉素(MMC)及各自的衍生物; 亚硝胺类,卡氮芥(BCNU)及其衍生物。

(3) 其他见诸文献认为对肝癌有一定疗效的抗癌药物尚有:塞替哌、长春新碱、长春地辛、羟基喜树碱、甲氨蝶呤、依托泊苷(即足叶乙甙,etoposide,VP16)、异环磷酰胺、米托蒽醌、美诺立尔。

(4) 近年来进入 I 期临床试验的新药:紫杉醇(paclitaxel)、吉西他滨(gemcitabine)、YNK-01(一种口服的阿糖胞苷,cytarabine)、DX-8951f(拓扑异构

酶抑制剂,日本 Daiichi 药业)、tomudex、CPT-1。

1.2 缓释剂基质或载体的选择 缓释剂(sustained-release drugs)是一种新型药物剂型,它将药物包埋于某种基质或载体辅料中,通过基质的吸附、阻滞、增粘、骨架连接或膜的扩散屏障等作用,降低了药物的溶解度、溶解速度、扩散速度、分配系数等,使药物的吸收变慢、作用延长、毒性降低、稳定性增高。

化疗药缓释剂应用的基质多种多样,主要分为:

(1) 高分子膜基质: 疏水性聚合物,如硅橡胶、醋酸纤维素等; 亲水性凝胶,如聚乙二醇(PEG)、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯醇丙基烯醇甲酯(Poly-HEMA)及天然聚合物糊精、甲壳胺(chitosan)等。

(2) 多聚体药物载体:一类是非生物降解的,如最早出现的醋酸乙烯(EVAc);另一类是可生物降解的,如最常用的 PCPP-SA、FAD-SA、聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)、乳酸-乙醇酸(PLGA)等。Gielde 就是一种以 PCPP-SA(20:80)作为载体的含有 3.85% BCNU 的圆形小碟片缓释剂,已获得 FDA 批准广泛应用于恶性脑瘤的间质化疗。

(3) 纤维蛋白封闭剂(fibrin glue, FG):又称生物蛋白胶,近年的研究显示将抗生素或抗肿瘤药物溶入 FG 中,喷洒于局部可产生药物的缓释效应。

## 2 肝癌局部化疗给药方式

### 2.1 常规方法

(1) B 超或 CT 引导下经皮肝穿刺瘤内注入化疗药缓释剂,应用较多。也可 B 超引导下门脉穿刺给药治疗门脉癌栓。

(2) 术中肝动脉置管或门静脉置管或双置管皮下埋泵给药(DDS),可以推注给药或微量泵持续灌注给药,同时可经肝动脉加用栓塞剂。

(3) 经皮股动脉穿刺插管肝动脉化疗(TAC),多混合应用栓塞化疗(TACE),应用最为广泛。

(4) 腹腔内化疗(IPC):尤其适合于肝癌侵犯至肝表面或脱落至腹腔形成癌性腹水及腹腔淋巴结转移,也应用于预防肝癌切除时瘤细胞脱落腹腔种植。

2.2 瘤腔置入化疗药缓释剂 临床上,脑胶质瘤、骨肿瘤等实体肿瘤常于术中瘤腔置入抗癌药缓释剂<sup>[3,4]</sup>,或将以 FG 为载体的缓释剂喷洒于瘤腔壁<sup>[5]</sup>,预防肿瘤复发或局部控制姑息切除的晚期癌肿。30 年来的动物实验及临床研究证实有效、安全,且毒副作用较全身给药显著减少<sup>[6]</sup>。术后复发

作者单位:<sup>1</sup>361004 厦门,福建医科大学厦门中山教学医院/厦门大学医学院第一临床学院肝胆外科;<sup>2</sup>300192 天津,中国医学科学院/中国协和医科大学生物医学工程研究所

是影响肝癌切除疗效的主要因素,其中 1 年内复发占到 35.8%,说明肝内残留癌是术后复发的主要原因之一,也是肝癌预后不良的主要因素。术后机体免疫功能下降、生肝因子分泌增加,使得残留癌细胞或癌前病变细胞生长活跃,极易促成癌肿早期复发;而同时手术创伤巨大,机体耐受力下降。故术后及时、有效而又带有选择性的局部化疗显得尤为重要。术中瘤腔置入化疗药缓释剂刚好符合上述要求,既能迅速有效杀死癌细胞又能大大减少药物对机体的全身打击。与肝癌切除术结合,这种方法简便易行、操作性极强并有望改善肝癌预后,是值得开拓的新型给药途径。

### 3 实验研究

**3.1 实验研究** 纳米载药系统作为一类新型的控缓释剂型,具有靶向、缓释、提高药物生物利用度等许多优良特性,是当前药物释放系统最富有活力、最具有前途的研究方向之一。Na 等<sup>[7]</sup>采用诱导瘤细胞逆反分化的新型抗癌药全反式维甲酸(ATRA),制成羧甲基凝胶多糖/磺脲-ATRA,并共轭结合肝癌细胞的特异配基半乳糖酸,所得纳米微粒(直径 100~200 nm)能靶向肝癌细胞 Hep G2,其有效成分 ATRA 的持续释放达 10 d 以上,随着磺脲比重及载药率的提高控释效果更好。

**3.2 动物模型试验** Luftensteiner 等<sup>[8]</sup>制得粒径约为 30  $\mu\text{m}$  的米托蒽醌白蛋白微球,大鼠体内实验表明,将微球注入腹腔内可实现药物在腹腔液中的持续缓释。米托蒽醌是恶性肿瘤局部治疗的常用药,由于有较大的局部毒性,所以需控制剂量。毒性分析表明,制成微球后药物的局部毒性明显降低。如果采用这种缓释剂型,米托蒽醌的用量可增加 1 倍。最近分别以 PLA 和 PVA、水凝胶和止血凝胶做载体制得两个 CDDP 缓释制剂<sup>[9,10]</sup>,体外试验显示可分别持续释放 CDDP 3 周、10~15 d;尤其值得一提的是前者使小鼠 CDDP 最大耐受剂量(MTD)达到 35 mg/kg,远大于游离 CDDP 的 8 mg/kg;与游离 CDDP 行 IPC 治疗荷肝癌腹水瘤动物相比,两个缓释剂对荷瘤动物的肿瘤抑制率和生命延长率显著提高。

Kunieda 等<sup>[11]</sup>用 ADM-羟基磷石灰缓释制剂(ADM-HAP)注入动物肝癌表明,荷 S180 肿瘤鼠的生存时间明显延长,对兔的 VX2 肝癌生长具有明显的抑制。He 等<sup>[12]</sup>做成植入式 5-FU 硅胶微棒,植入

SD 大鼠左肝可持续释放 5-FU 达 8 周以上,于第 4 周检测到左肝 5-FU 浓度分别是右肝、心、肾的 10、22、24 倍,与植入空白硅胶比较,大鼠的小肠和骨髓功能不受影响;将其植入荷 Walker-256 大鼠肝癌组织内,与植入病变对侧叶及瘤内植入空白硅胶组比较,荷瘤鼠存活时间分别是 38.7、30、28 d。

最近有一项研究成果令人兴奋,Qian 等<sup>[13]</sup>以乳化热加压成型法制成 PLGA/ADM 圆柱状微棒内核,其外包裹 PEG-PLA 构成普通缓释制剂;如果进一步包裹一层聚环氧乙烷/ADM(PEO/ADM)就得到了所谓的“双重缓释制剂”(dual-release drugs)。作者先于大鼠肝脏内用 19 号电极针射频消融,形成一个以电极针为中央半径 4~5 mm 的消融区域,然后拔出电针原位植入载药微棒,定时处死大鼠,取出微棒测量其释放的 ADM 量,并作肝脏切片检测各区域 ADM 浓度。结果显示,头 24 h 双重缓释制剂的 ADM 累积释放量和平均释放率几乎达到普通缓释剂的 2 倍,而第 24~198 h 两者的平均释放率相差不大;相应地,前者很快于当天就使 ADM 覆盖整个消融区,后者直到第 2 d 才有 ADM 分布到消融区边缘;为了达到消融区边缘 ADM 浓度 30  $\mu\text{g/g}$ ,两种制剂分别用了 1.5、6 d。显然,双重缓释制剂这种新型药物释放系统具有优越性:它包括速释与缓释两部分,植入瘤组织后表面速释层迅速释放抗癌药,于短时间内就使药物渗透于整个瘤体并达到有效抑瘤浓度,此后再通过余下的缓释部分持续释放以保持长时间的有效浓度,克服了某些普通缓释制剂释放药物过于迟缓难以达到有效抑瘤浓度的情况,预防瘤细胞因长期接触低浓度药物而产生的多药耐药现象。

局部免疫治疗也是目前的一个研究热点。白细胞介素-2(IL-2)硫酸软骨素缓释凝胶释放试验表明<sup>[14]</sup>:体外 2 周内都有具生物活性的 IL-2 持续释放;体内则于第 21 d 尚有可测试的 IL-2 水平。将其用于荷 CT26 小鼠肝癌瘤内注射,与对照组比较抑瘤效果显著增强。这是应用缓释剂型进行肝癌局部免疫治疗研究的范例。

### 4 临床研究

CDDP 肾上腺素注射凝胶(CDDP-EPI)是临床第一个成功应用于瘤内注射治疗肝癌的缓释制剂,Leung 等<sup>[15]</sup>利用 B 超或 CT 引导下经皮肝癌瘤内注射,进行 I 期临床试验有效且耐受性好。泊洛沙姆

(P407)是一种高分子非离子型表面活性剂,为最近美国国家处方集新增加的辅助材料,具有在低温下(4~5℃)为液体,体温下为凝胶的独特性质。利用 P407 作为药物控释载体制成的去甲斑蝥素-泊洛沙姆 407 (NCTD-P407)缓释制剂,局部注射治疗肝癌有良效,综合疗效甚至优于标准 TACE。

碘油 (lipiodol, LPD) 是目前应用最为广泛的 TACE 栓塞剂,它同时亦能与化疗药形成混悬剂,既栓塞肿瘤供血动脉又缓慢释放抗肿瘤药进行化疗,能选择性地停留于肝癌组织内达数月之久<sup>[16]</sup>,栓塞与化疗相辅相成,互相促进。

当前所用抗肿瘤药绝大部分是水溶性的,与亲脂性的 LPD 混合后并不稳定,进入体内较短时间即发生突释效应。研究者一直在寻找新的抗癌药以期稳定地溶于 LPD,保持长时间滞留于肝癌局部。从已上市的苯乙烯马来酸新制癌菌素 (SMANCS)<sup>[17]</sup>到新近进入临床和临床前试验的环乙烷二胺双十四烷酸铂一水化物 (SM-11355) 和 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> [1,25(OH)<sub>2</sub>VitD<sub>3</sub>],它们共同的特点是具有抗肿瘤活性、脂溶性,能稳定溶于 LPD 构成缓释药物。

最近对 16 例不能切除肝癌病人做的一项临床试验发现<sup>[18]</sup>,SM-11355/LPD 进行 TACE 可获得 56% 的完全缓解 (CR),44% 的病例肿瘤体积缩小 50%,与 SMANCS/LPD 加明胶海绵 TACE (56% CR) 或 CDDP/LPD 进行 TACE (40%~50% 病例肿瘤缩小 50%) 疗效接近。毒副作用方面:与 SMANCS/LPD 加明胶海绵组比较,总胆红素上升者分别为 31% 和 68%;与 CDDP/LPD 比较消化道反应分别为 25% 和 62%。比较铂代谢情况发现,当给予疗效相当的用药量,SM-11355/LPD 的血清最高铂浓度 (C<sub>max</sub>) 是 CDDP-LPD 的 1/300,而达到 C<sub>max</sub> 的时间 (T<sub>max</sub>) 分别是 8~37 d、10~60 min。验证了上述结果:由于避免了峰谷效应而发挥持续稳定的作用,SM-11355/LPD 疗效显著且毒副作用明显下降。

1,25(OH)<sub>2</sub>VitD<sub>3</sub> 原来只用来治疗缺钙、佝偻病,后来发现它对于包括肝癌在内的多种肿瘤细胞都有抑制和促分化作用。由于 LPD 能选择性滞留于瘤细胞并充当药物贮库作用,加上经肝动脉给药后肝脏的首过效应,可避免 1,25(OH)<sub>2</sub>VitD<sub>3</sub> 在全身血液循环中的峰谷效应,大大降低它的毒副作用。Morris 等<sup>[19]</sup>对 8 例无法进行标准治疗的晚期肝癌

病人做了前期临床试验表明,进行 1,25(OH)<sub>2</sub>VitD<sub>3</sub>/LPD 大剂量 TACE,最高剂量达 100 μg,是治疗佝偻病推荐剂量的 50 倍,结果有 3 例病人的最高钙浓度超过了正常上限 2.8 mmol/L (其中包括 2 例不遵医嘱进行低钙饮食),所有病人均未到达 3 级钙中毒水平。还取得了一定的疗效,有 5 名病人的 AFP 在治疗后都不同程度地下降了。这 2 项以 LPD 为基质的抗肝癌缓释药物系统正在进行较大规模的随机临床试验以进一步确定其疗效、安全性。

## 5 结语

根治切除术是目前被广泛认同的有望治愈肝癌的治疗方法,但是大多数病人发现时就已经是晚期病例,75%~90% 不适宜手术<sup>[15]</sup>,从而难以得到有确切疗效的治疗,因此任何有关提高肝癌治疗效果的努力都显得弥足珍贵。化疗之于肝癌治疗,虽评价不高,但经过几十年的发展取得了不少成果,应用抗癌药缓释剂局部化疗已成为当今的研究重点之一。若能将它与经皮肝穿刺做癌细胞培养、抗肿瘤药物敏感试验及靶向治疗相结合,效果将更好。另外,术中瘤腔放置植入式缓释剂间质化疗是目前其他实体肿瘤正大力开展的研究项目,而肝癌的相关研究尤其是临床研究却几乎空白,如果能拿出更充分的理论依据,应尽快加强这方面的工作。从某种意义上说,这项研究如能顺利展开将开辟肝癌治疗的新途径。

## 参 考 文 献

- 1 Howell SB. Clinical applications of a novel sustained-release injectable drug delivery system: DepoFoam technology. *Cancer J*, 2001, 7(3): 219-227.
- 2 McCarron PA, Woolfson AD, Keating SM. Sustained release of 5-fluorouracil from polymeric nanoparticles. *J Pharm Pharmacol*, 2000, 52(12): 1451-1459.
- 3 Wang PP, Frazier J, Brem H. Local drug delivery to the brain. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54(7): 987-1013.
- 4 Tahara Y, Ishii Y. Apatite cement containing cis-diamminedichloroplatinum implanted in rabbit femur for sustained release of the anticancer drug and bone formation. *J Orthop Sci*, 2001, 6(6): 556-565.
- 5 Isaka T, Maruno M, Nakata H, et al. Effectiveness of spray application of ACNU in the local control of malignant gliomas: report of two cases. *Neurol Res*, 2000, 22(2): 181-184.
- 6 Lesniak MS, Brem H. Targeted therapy for brain tumours. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(6): 499-508.
- 7 Na K, Park KH, Kim SW, et al. Self-assembled hydrogel nanopar-

- ticles from curdlan derivatives: characterization, anti-cancer drug release and interaction with a hepatoma cell line (HepG2). *J Controlled Release*, 2000, 69(2): 225-236.
- 8 Luftenstein CP, Schwendenwein I, Paul B, et al. Evaluation of mitoxantrone-loaded albumin microspheres following intraperitoneal administration to rats. *J Controlled Release*, 1999, 57(1): 35-44.
- 9 Tamura T, Fujita F, Tanimoto M, et al. Anti-tumor effect of intraperitoneal administration of cisplatin-loaded microspheres to human tumor xenografted nude mice. *J Controlled Release*, 2002, 80(1-3): 295-307.
- 10 Shindoh T, Matsuura N, Sugitachi A, et al. A study of the oncolytic effect of a newly designed CDDP system on an experimental animal model with carcinomatous ascites. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2002, 29(12): 2195-2198.
- 11 Kunieda K, Seki T, Nakatani S, et al. Implantation treatment method of slow release anticancer doxorubicin containing hydroxyapatite (DOX-HAP) complex. A basic study of a new treatment for hepatic cancer. *Br J Cancer*, 1993, 67(4): 668-673.
- 12 He YC, Chen JW, Cao J, et al. Toxicities and therapeutic effect of 5-fluorouracil controlled release implant on tumor-bearing rats. *World J Gastroenterol*, 2003, 9(8): 1795-1798.
- 13 Qian F, Stowe N, Saidel GM, et al. Comparison of doxorubicin concentration profiles in radiofrequency-ablated rat livers from sustained and dual-release PLGA millirods. *Pharm Res*, 2004, 21(3): 394-399.
- 14 Hanes J, Sills A, Zhao Z, et al. Controlled local delivery of interleukin-2 by biodegradable polymers protects animals from experimental brain tumors and liver tumors. *Pharm Res*, 2001, 18(7): 899-906.
- 15 Leung TW, Yu S, Johnson PJ, et al. Phase study of the efficacy and safety of cisplatin-epinephrine injectable gel administered to patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*, 2003, 21(4): 652-658.
- 16 De Maio E, Fiore F, Daniele B, et al. Transcatheter arterial procedures in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma: a review of literature. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2003, 46(3): 285-295.
- 17 Okusaka T, Okada S, Ueno H, et al. Transcatheter arterial embolization with zinstatin stimalamer for hepatocellular carcinoma. *Oncology*, 2002, 62(3): 228-223.
- 18 Okusaka T, Okada S, Nakanishi T, et al. Phase trial of intra-arterial chemotherapy using a novel lipophilic platinum derivative (SM-11355) in patients with hepatocellular carcinoma. *Invest New Drugs*, 2004, 22(2): 169-176.
- 19 Morris DL, Jourdan JL, Finlay I, et al. Hepatic intra-arterial injection of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in lipiodol: Pilot study in patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol*, 2002, 21(4): 901-906.

(收稿日期:2005-02-20)

## 综述 ·

### 胰岛肝脏移植的研究及现状

杨 闯, 王济明

**【摘要】** 胰岛移植是治疗糖尿病的有效手段,其临床应用具有广阔的前景。肝脏具有特殊的解剖和生理特点是胰岛移植的理想部位。

**【关键词】** 胰岛; 肝脏; 移植

#### 1 胰岛移植现状

糖尿病是全球性常见病,发病人数逐年上升,在西方国家是引起死亡的第四位原因,在我国也是多发病。国外于 20 世纪 70 年代中期开始试用胰岛移植治疗胰岛素依赖型糖尿病,国内于 80 年代初开展此研究。目前对于胰岛素依赖型糖尿病的治疗手段

有长期注射胰岛素、胰腺移植、胰岛移植等,在这些方法中胰岛移植最具有潜力。根据德国大学的分析数据展示移植术后病人的一年生存率在 97% 以上,移植胰岛功能在 54% 以上,有 50% 的病人停用胰岛素<sup>[1]</sup>。胰岛移植在国外起步较早技术相对较成熟,在国内起步较晚。自 1999 年胰岛移植才成功完成试验阶段而进入临床应用阶段,但效果仍不理想,其影响因素是多方面的:首先是供体来源有限,同种异

作者单位:400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院肝胆外科